

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-217716

(43)Date of publication of application : 09.08.1994

(51)Int.Cl. A23L 1/03
A23K 1/16
A23L 1/00
A61K 9/20
A61K 47/26

(21)Application number : 05-034274

(71)Applicant : MORISHITA ROUSSEL KK
AJINOMOTO CO INC

(22)Date of filing : 29.01.1993

(72)Inventor : MITO YASUO
KISHIDA SACHIYO
MURAI KOJI
TAKEDA DENNAI

(54) ADDITIVE FOR PHARMACEUTICAL PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an additive for a pharmaceutical preparation, composed of a trehalose, readily soluble in water, capable of providing a colorless, transparent and low-viscosity aqueous solution and manifesting good fluidity and low reactivity and excellent in mixability, granulating properties, compression moldability and feeling of administration without causing a change in blending.

CONSTITUTION: This additive for formulating a pharmaceutical preparation is obtained by using a trehalose as an excipient, mixing the trehalose with hydroxypropyl cellulose and corn starch and granulating or spray-drying the resultant mixture. Otherwise, powder of 1,6-dihydro-2-(2-(2-methylpropoxy)anilino)-6-oxo-5-pyrimidinecarboxylic acid which is a sparingly water-soluble compound having antiallergic and antiulcer action as a medicinal ingredient is added to the trehalose, hydroxypropyl cellulose and corn starch and the obtained mixture is charged into a fluidized granulating coater. A solvent is sprayed thereon while fluidizing the mixture in air at 55°C inlet temperature to dry the prepared granulated material. The prepared dried granulated material is directly tableted to provide the pharmaceutical preparation such as a tablet. The additive is readily soluble in water, capable of providing a colorless, transparent and low-viscosity aqueous solution and feeling of administration with slight sweetness and excellent in mixability, granulating properties, compression moldability and fluidity.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

01.11.1996

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japanese Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-217716

(43) 公開日 平成6年(1994)8月9日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 2 3 L 1/03		8214-4B		
A 2 3 K 1/16	3 0 3 Z	9123-2B		
A 2 3 L 1/00		D 8214-4B		
A 6 1 K 9/20		D 7329-4C		
47/25		B 7433-4C		
審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 5 頁)				

(21) 出願番号 特願平5-34274

(22) 出願日 平成5年(1993)1月29日

(71) 出願人 000191700
森ドルセル株式会社
大阪府大阪市中央区道修町3丁目3番8号

(71) 出願人 000000096
味の素株式会社
東京都中央区京橋1丁目15番1号

(72) 発明者 三戸 晴雄
滋賀県野洲郡野洲町大森原1823番1号

(72) 発明者 岸田 幸代
滋賀県野洲郡野洲町大森原1823番1号

(72) 発明者 村井 幸次
滋賀県近江八幡市加茂町950番地

(72) 発明者 武田 恒内
滋賀県大津市中庄1丁目17番14号822

(54) 【発明の名称】 製剤用添加剤

(57) 【要約】

【構成】 トレハロースからなる製剤用添加剤

【効果】 本発明の製剤用添加剤は、水によく溶け無色透明で粘性の少ない水溶液となり、僅かな甘味をもつ服用感に優れた添加剤で、その粉末は混合性、造粒性、圧縮成型性に優れ且つ良好な流動性を示す。更に、本発明の製剤用添加剤は製剤学的に安定で有効成分との反応性が低く配合変化を起さない。上記の利点を兼ね備え、固形製剤、液状製剤の賦形剤をはじめとする各種の添加剤の用途に使用できる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 トレハロースからなる製剤用添加剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、食品、医薬品、飼料等の分野における製剤用添加剤に関し、更に詳しくはトレハロースからなる製剤用添加剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 食品、医薬品、飼料等の分野における錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤（細粒剤を含む）、トローチ剤及び咀嚼剤等の固形製剤や注射剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤等の液状製剤の製造には、有効成分とその保存中の性状及び品質の基準を確保し、又はその有用性を高めるため、賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤などの適切な添加剤が用いられている。添加剤は、前記製剤の投与量において無害でなければならないし、その製剤の治療効果を障害し、又は試験に支障をきたすものであってはならない。

【0003】 従来より、固形製剤には、馬鈴薯澱粉、とうもろこし澱粉等の澱粉類、乳糖、蔗糖、ブドウ糖、マンニトールなどの糖類、リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウムなどの無機塩類など各種の賦形剤が有効成分の希釈の目的で用いられている。また、難溶性薬物の溶解性を高めるための添加剤、例えば固溶体化法及び混合粉砕法で用いる担体として、各種の糖類及びセルロース誘導体並びにポリビニルピロリドン等の高分子物質が用いられている。（特開平58-77811号公報等）

【0004】 他方、錠剤は従来より圧式打錠法（間接打錠法）によって製造されていたが、近年では、製造工程の簡略化、造粒工程の省略化を目的とした直接打錠法が広く利用されている。この直接打錠法は、有効成分と各種の添加剤よりなる混合末が良好な流動性や圧縮成形性を示す必要があり、さらに服用後の良好な崩壊性を得るため適切な直接打錠用賦形剤を用いることが必要である。この、直接打錠用賦形剤としては、古くから微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム及びポリビニルアルコールが用いられてきた。前記打錠用賦形剤の他に、例えば、キシランとグルコマンナンによる打錠用賦形剤（特開昭51-156111号公報）、セルロース粉末とヒドロキシプロピルスターチ粉末の分散液を噴霧乾燥した圧縮成形用賦形剤（特開昭60-97919号公報）、及び水溶性グルカン（特開昭59-130821号公報）等が開示されている。また、直接打錠用の賦形剤として、噴霧乾燥や流動層造粒した乳が市販されている（商品名Fast Flow-Bydron N.F. Spray Dried Foremo s（社製、商品名ダイラクトーズ フロイント産業化学製、商品名タブレトーズ 太陽化学社製））。

【0005】 トローチ剤、咀嚼剤あるいは舌下錠は有効成分と添加剤が共に水可溶であることが望ましく、完全水溶性賦形剤の添加が必要で、従来より蔗糖、乳糖、

2

マンニトール及びキシリトール等の糖類が用いられている（特開平3-56413号公報、特開平4-210924号公報）。従って、水に不溶である澱粉類、無機塩類及び微結晶セルロースは前記製剤において賦形剤としての使用が制限される。

【0006】 注射剤には、溶解補助剤としての使用、あるいは凍結乾燥された製剤においては、再溶解する際の溶解性を高めるためデキストランを始めとする多糖類の添加剤が使用されている。特殊な添加剤としては、例えば、癌細胞へ特異的に制癌作用物質を到達させるために、癌細胞に対して親和性を有する高分子物質に制癌作用物質を結合させた高分子プロドラッグが提案されており、デキストラン等の多糖類、アルブミン等の蛋白、ペプチド類及びポリエチレングリコール等の合成高分子がその担体として用いられている（Int. J. Pharmacol. Vol. 137, 145-154, 1987等）。

【0007】 ところが、添加剤の多くは、有効成分と配合することにより、程度の差はあるにせよ、配合変化を起し有効成分の経時的な品質劣化を引き起こす。例えば、添加剤として兼用されている乳糖は、その還元性故に有効成分がそれに感受性の高い場合は使用できないし、第1級アミンをもつ有効成分とはメイラード反応を起して褐色の反応物を生成する。また、ビタミンD誘導体は、乳糖と配合すると著しく分解することが知られている（特開平4-136255号公報）。リン酸水素カルシウムや硫酸カルシウムは、カルシウムと反応性のある有効成分には用いることができない。馬鈴薯澱粉やとうもろこし澱粉あるいは微結晶セルロース等の有効成分と反応性の少ない添加剤は、混溶性や流動性は良いものの、圧縮成形性が悪い、あるいは流動性が悪い等の欠点を有している。さらに、馬鈴薯澱粉を始めとする前記添加剤は、水に不溶であり、トローチ剤や咀嚼剤に使用すると、舌ざわりが悪く好ましくない服用感を得られない。

【0008】 このように、従来の添加剤には、有効成分の希釈をはじめとする前述の各種の目的に使用でき、且つ有効成分との反応性が低いものではなく、これらの要求を満たす添加剤の開発が望まれている。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、食品、医薬品、飼料等の分野における有効成分の希釈をはじめとする各種の目的に使用でき、且つ有効成分との反応性が低い製剤用添加剤を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】 トレハロースは、水に可溶性な結晶として得られ、融点203℃、加水分解で2モルのD-グルコースを与えること、非還元性であることが知られている。本発明者らは、トレハロースの前記諸性質の他に、その味、水溶液の粘度及び透明度、結晶の粉砕特性、さらにはその粉末の色調、流動性、圧縮成

型性、濡れ特性、吸湿特性、有効成分との配合変化の有無を詳細に調べた。その結果、トレハロースがこれまで知られている添加剤には見られない、添加剤として有用な諸特性を併せもつことを見出し本発明を完成することができた。すなわち、本発明は、トレハロースからなる製剤用添加剤を提供するものである。

【0011】トレハロースには、 α 、 α -トレハロース、 α 、 β -トレハロース又は β 、 β -トレハロースの3種が存在する。このうち、製剤用の添加剤としては、天然に存在する α 、 α -トレハロースが好ましい。トレハロースの水溶液は、無色透明で、粘性が低く、また、僅かな甘味を呈し服用しやすい特性をもつ。200メッシュ(74 μ m)篩を全通する粉末状のトレハロースは、有効成分の希釈を目的とする賦形剤として優れた混合性を示し、製剤の含量均一性を確保できる。トレハロースは、機械粉碎等により容易に粒度のコントロールが行える。そこで、トレハロースを使用目的あるいは有効成分の特性に応じた粒度に加工することにより、その便宜性は更に向上する。

【0012】トレハロースは乳糖類の添加剤とは異なり、優れた圧縮成型性を示す。更に、圧縮成型物の色調は、乳糖の成型物とは異なり白色度が高い。トレハロースは前記粒度をコントロールしたものの他、その他の添加剤例えばセルロース誘導体との混合物を造粒(転動造粒、流動層造粒等)あるいは噴霧乾燥することにより、打錠用の賦形剤、特に直接打錠用の添加剤として有用な添加剤となり得る。さらに、トレハロースは、水によく溶け僅かな甘味を有する服用感の優れた添加剤で、トロアザ剤、舌下錠及び咀嚼錠における水溶性賦形剤として使用できる。

【0013】トレハロースは、その単味またはポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等との併用により難溶性薬物の溶解性改善、例えば固溶化法や混合粉砕法の添加剤としても有用である。本発明の製剤用添加剤をシロップ剤の甘味賦形剤として使用する、蔗糖を用いた場合に比べ甘味が抑えられた服用感のよい製剤が得られる。また、注射剤の有効成分の溶解補助剤及びデキストランに代わる凍結乾燥製剤用の添加剤としても有用である。

【0014】

【作用】トレハロースは、製剤学的に安定な二糖類であり、有効成分との反応性が低い。また、水によく溶け、僅かな甘味をもつ服用感に優れた糖類である。さらに、その粉末は混合性、造粒性及び圧縮成型性に優れ、且つ良好な流動性を示す。従って、トレハロースは、食品、医薬品、飼料等の分野における有効成分の希釈をはじめとする各種の目的に使用でき、且つ有効成分との反応性が少ない製剤用の添加剤となり得る。

【0015】

【実施例】本発明を以下の実施例によって具体的に説明する。

実施例1

トレハロースを賦形剤とした流動層造粒

1, 6-ジヒドロ-2-(2-(2-メチルプロポキシ)アニリノ)-6-オキソ-5-ピリミジンカルボン酸(以下化合物という)は、抗アレルギー及び抗潰瘍作用をもつ水に難溶性化合物である。(特許公報3-36835号公報、特開昭62-267229号公報)本化合物を含む錠剤を製造する場合は、スティッキング、キャッピング及びラミネーティング等の打錠障害が生じやすい。また、本化合物は、はっ水性が強く湿式造粒による粒状化が困難なうえ、こめを含む錠剤は、崩壊時間が長い。このような特性をもつ前記化合物の粉末120gに、ヒドロキシプロピルセルロースSL(日本曹達社製)48g、200メッシュ(74 μ m)篩を全通する α 、 α -トレハロース168g、及びとうもろこし澱粉(日本食品加工社製)96gを流動造粒コーティング装置(F.L-10型 フロイント産業社製)に仕込み、入口温度55℃の空气中で流動させながら、溶媒(30%エタノール溶液)を噴霧空気圧0.6kg/cm²、噴霧空気量180NL/分、噴霧液速12.5ml/min.の条件で106分間噴霧した。噴霧後、同様の流動条件で乾燥した後、24メッシュ(710 μ m)篩で造粒物を篩過し平均粒子径195 μ mの造粒物を得た。

【0016】比較製剤1

比較製剤として、実施例1のトレハロースを乳糖に代えた他は、実施例1と同様に平均粒子径185 μ mの造粒物を得た。

30 【0017】実施例2

200メッシュ(74 μ m)篩を全通するトレハロース400gを流動造粒コーティング装置(F.L-10型 フロイント産業社製)に仕込み、入口温度55℃の空气中で流動させながら、溶媒(30%エタノール溶液)を噴霧空気圧0.6kg/cm²、噴霧空気量180NL/分で1450ml噴霧して造粒物を得た。

【0018】実施例3

40 実施例1の造粒物を篩にかけた造粒物144g(自社製)に、崩壊剤として架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(商品名カクシゾル、旭化成社製)8g、及び実施例2の造粒物(自社製)82gをV型混合機(品川製作所製)に入れ、1分間混合後、さらに滑沢剤としてタルク(富士タルク社製)3gとステアリン酸マグネシウム(太平化学社)3gを入れて30秒間混合した。前記混合物を打錠機コロクト12HUK(菊水製作所製)にて、直径7mmの枠で、120mgずつ打錠(手圧0.3t/cm²、本圧0.8t/cm²、ターンテーブル回転数40rpm)し化合物約20mgを含有する錠剤を得た。

50 【0019】比較製剤2

比較製剤として、実施例1の造粒の代わりに比較製剤1の造粒物を、実施例2の造粒物の代わりに造粒乳糖(商品名ダイラクトース、フロイント産業社製)を用いた場合は、実施例3と同様にして、化合物約20mgを含有する錠剤を得た。

【0020】

【試験例】

1. 実施例1及び比較製剤1の造粒物の粒度分布を篩分け法によりそれぞれ測定し、その結果を図1に示した。実施例1及び比較製剤1は、ほぼ同様の粒度分布を持ち、本発明の添加剤と乳糖は造粒性に差がないことが明*

*らかとなった。従って、乳糖と配合変化する有効成分の賦形剤として造粒性を低下させることなく製剤化できることが判った。

【0021】2. 実施例3及び比較製剤2の錠剤について、1錠ごとの化合物含有量をそれぞれ測定(高速液体クロマトグラム法)し、その結果を表1に示した。本発明の製剤用添加剤を用いた錠剤に含量偏析は認められず、本発明の製剤用添加剤は、乳糖を用いた場合と同様の混合性(含量均一性)を得られることが判った。

【0022】

【表1】

表1 化合物含有量

	化合物含有量 (mg/錠)	
実施例3	20.1 mg/錠	(標準偏差0.39 mg)
比較例2	20.1 mg/錠	(標準偏差0.38 mg)

【0023】3. 実施例3及び比較製剤2の錠剤について、それぞれ錠剤品質(錠剤重量、錠剤硬度及び崩壊時間)を測定し、その結果を表2に示した。本発明の製剤用添加剤は、造粒用の賦形剤としては粉末乳糖、打錠用※

※の添加剤としては造粒乳糖(直接打錠用賦形剤)を用いた場合と同様の錠剤品質を得られることが判った。

【0024】

【表2】

表2 錠剤品質

	実施例3	比較例2
重量 (n=20)	120.01 mg (変動係数 0.39%)	120.02 mg (変動係数 0.42%)
硬度 (n=20)	4.6 Kg (変動係数 2.7%)	4.4 Kg (変動係数 3.0%)
崩壊時間 (n=18)	8.3分	8.5分

【0025】4. 実施例3で調製した錠剤、比較製剤2の錠剤及び化合物を微細化した粉末を被検薬として、溶出試験(pH5.6の緩衝液900ml(37℃)、パドル回転数100rpm)を行い、その結果を図2に示した。図2から明らかなように、本発明の製剤用添加剤を使用した錠剤は、水溶性性の乳糖を用いた場合と同様の溶出性を示し、難溶性薬物の賦形剤として好ましい特性を持つことが判った。

【0026】5. 賦形剤と配合変化する有効成分として、特に糖類と反応するL-アルギニン、10gと α 、 α -トレハロース10gに精製水を加えて100mlとした水溶液及び対照として前記水溶液の α 、 α -トレハロースの代わりに乳糖を用いた水溶液を調製し、この2

種類の水溶液をそれぞれバイアルに分注して60℃の恒温槽中及び冷所(5℃)に23時間保存した。前記の2種類の条件下で保存した後、それぞれの水溶液の外観を観察するとともに、精製水を対照として430nmにおける透過率(%)を測定しその結果を表4に示した。L-アルギニンと乳糖を含む水溶液は、加温操作により褐色に変化し着しい透過率低下を示した。しかし、同様の条件下で本発明の添加剤を用いた場合は、外観変化が認められず、また透過率の低下も僅かであった。このように、本発明の製剤用添加剤は、添加剤との配合変化が懸念される有効成分に用いることができる。

【0027】

【表3】

表3 水溶液の外観及び透過率

	トレハロース、L-アラギニン水溶液	乳糖、L-アルギニン水溶液
外観		
冷所保存	無色透明	無色透明
60℃保存	無色透明	褐色透明
透過率		
冷所保存	98.2%	89.4%
60℃保存	97.6%	0.01%

【0028】

【発明の効果】以上説明したように本発明の製剤用添加剤は、水によく溶け無色透明の微かな甘味を有する粘性の少ない水溶液となり服用感に優れている。また、本発明の製剤用添加剤は、混合性、造粒性及び圧縮成型性に優れ良好な流動性を示す。更に、本発明の製剤用添加剤は製剤学的に安定で有効成分との反応性が少ない特性を

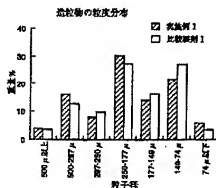
持つ。上記の利点を兼ね備え、各種の添加剤の用途に使用できる本発明の製剤用添加剤は、産業に大いに貢献するものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】 粒度分布測定の結果を示した図である。

【図2】 溶出試験の結果を示した図である。

【図1】



【図2】

